

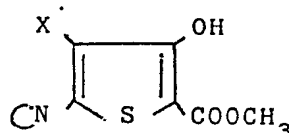


31 NUMERO 32 FECHA 33 PAIS		A1 12 PATENTE DE INVENCIÓN 21 NUMERO DE SOLICITUD 547442 22 FECHA DE PRESENTACION 30 SET. 1985
----------------------------------	--	--

71 SOLICITANTE(S) Consejo Superior Investigaciones Científicas DOMICILIO Serrano, 117 Madrid		NACIONALIDAD Española
72 INVENTOR(ES) Carlos Corral Saleta y Jaime Lissavetzky Díez		
73 TITULAR(ES) Consejo Superior Investigaciones Científicas		
11 N.º DE PUBLICACION 8701172	45 FECHA DE PUBLICACION	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
51 Int. Cl. Int. Cl. C07D409/04 // A61K 31/38, 31/41, 31/45		
54 TITULO "Procedimiento para la preparación de derivados de 3-hidroxi-5-(1-poliazolil)-2-metoxycarboniltiofenos"		
57 RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una serie de compuestos caracterizados por la fórmula general I, que pueden ser de utilidad como productos intermedios o finales en la síntesis de nuevos agentes terapéuticos

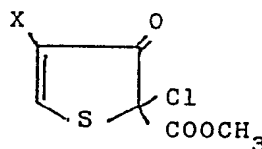


I

I

en la que X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y  $\bigcirc$  cualquier heterociclo poliazólico o benzopoliazólico.

El procedimiento a que se refiere esta invención se caracteriza porque compuestos cuya estructura responde a la fórmula general (II) siguiente



II

II

en la que X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y que se obtienen a partir del 3-hidroxi-2-metoxycarboniltiofeno o cualquiera de sus derivados 4-halogenados de un modo ya descrito, se hacen reaccionar a temperatura ambiente con doble cantidad de un heterociclo poliazólico o benzopoliazólico en presencia de disolvente, para rendir los compuestos de fórmula general I.

En todos los casos la reacción tiene lugar por adición 1,4 del grupo NH del heterociclo al sistema  $\alpha, \beta$ -enónico de los compuestos II y posterior pérdida espontánea de cloruro de hidrógeno por  $\gamma$  eliminación, que es captado por el exceso de heterociclo presente en la reacción, para rendir los compuestos I.

Se comprenderá fácilmente que estas etapas que constituyen la esencialidad de la invención pueden llevarse a término, utilizando disolventes, reactivos, catalizadores y condiciones experimentales muy diversas, pero que son obvias para cualquier especialista y en consecuencia cualquier modificación lógica de estos factores ha de considerarse incluida en la esencialidad de la invención.

Por ello las condiciones que se dan en los ejemplos ilustrativos, aunque preferidas por razones prácticas, no han de considerarse como las únicas utilizadas ni reivindicadas en la presente invención.

#### EJEMPLO 1

Preparación de 3-hidroxi-5-(1-pirazolil)-2-metoxycarbonil-tiofeno.  
(I, X=H,  $\text{CN}$ =1-pirazolil)

A una disolución de 1.7g (0.009 moles) de 2-cloro-2-metoxycarbonil-3-oxo-2,3-dihidrotiofeno (II, X=H) en 10 ml. de ácido acético se añadieron 1.2 g. (0.018 moles) de pirazol. La mezcla de reacción se dejó durante 2 días a temperatura ambiente y el sólido cristalizado se filtró y lavó con ácido acético, obteniéndose un sólido incoloro de p.f. 161-163°C. La concentración de las aguas madres permitió obtener más cantidad de este sólido.

Una muestra se recrystalizó de ácido acético aumentando el punto de fusión a 162-164°C.

#### Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	C 48.21;	H 3.57;	N 12.50
Encontrado	48.37	3.71	12.63

#### EJEMPLO 2

Preparación de 3-hidroxi-5-(1-imidazolil)-2-metoxycarbonil-tiofeno.  
(I, X=H,  $\text{CN}$ =1-imidazolil)

A una disolución de 0.5 g (0.0026 moles) de 2-cloro-2-metoxycarbonil-3-oxo-2,3-dihidrotiofeno (II, X=H) en 3 ml. de cloroformo se añadieron 0.35 g (0.0052 moles) de imidazol disueltos en 3 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con agua y benceno y de la evaporación de la fase bencénica se obtuvo un sólido que se recrystalizó de acetato de etilo o ácido acético. P.f. 112-113°C.

#### Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	C 48.21;	H 3.57;	N 12.50
Encontrado	48.49	3.71	12.39

#### EJEMPLOS 3 A 10

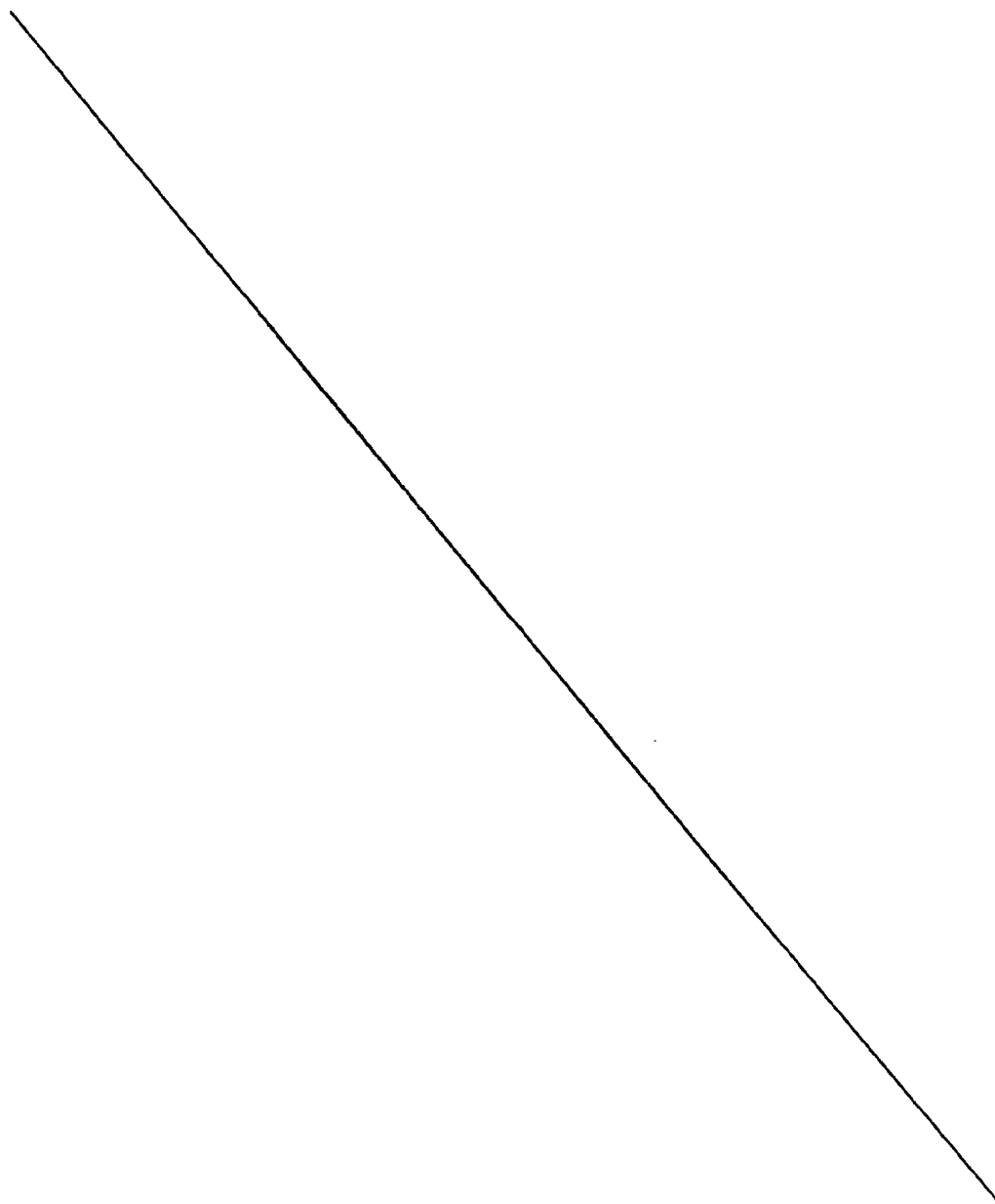
Partiendo del 2-cloro-2-metoxycarbonil-3-oxo-2,3-dihidro<sup>ti</sup>o<sub>fen</sub>o (II, X=H) o de su derivado clorado (II, X=Cl) y empleando las mismas condiciones experimentales que en el ejemplo 1, se obtuvieron los productos indicados en la Tabla.

5

EJEMPLOS 11 a 13




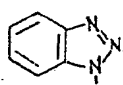
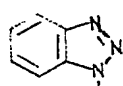
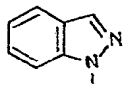
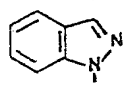
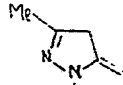

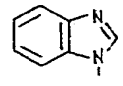
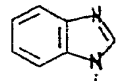
Partiendo del 2-cloro-2-metoxycarbonil-3-oxo-2,3-dihidro<sup>ti</sup>o<sub>fen</sub>o (II, X=H) o de su derivado clorado (II, X=Cl) y empleando las mismas condiciones experimentales que en el ejemplo 2 se obtuvieron los productos indicados en la Tabla.

10



TABLA

Análisis

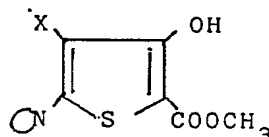
Ej nº	N	X	P.F. (°C)		%C	%H	%N	
5		Cl	136-138 <sup>a</sup>	Calculado	41.77	2.71	10.83	
				Encontrado	41.83	3.00	11.07	
	4		H	166-167 <sup>b</sup>	Calculado	42.66	3.11	18.66
					Encontrado	42.51	3.07	18.48
	5		Cl	171-173 <sup>a</sup>	Calculado	36.99	2.31	16.18
Encontrado					37.13	2.56	16.33	
10	6		H	185-187 <sup>b</sup>	Calculado	52.36	3.27	15.27
					Encontrado	52.08	3.21	15.43
	7		Cl	144-146 <sup>b</sup>	Calculado	46.53	2.58	13.57
					Encontrado	46.71	2.73	13.46
	8		H	183-185 <sup>b</sup>	Calculado	56.93	3.65	10.22
Encontrado					57.09	3.56	10.43	
15	9		Cl	194-196 <sup>b</sup>	Calculado	50.57	2.92	9.08
					Encontrado	50.65	2.86	9.41
	10		H	211-213 <sup>b</sup>	Calculado	47.24	3.94	11.02
					Encontrado	47.07	4.12	11.31
	20	11		Cl	173-175 <sup>a</sup>	Calculado	41.78	2.71
Encontrado						41.93	2.87	11.02
12			H	90-92 <sup>b</sup>	Calculado	56.93	3.65	10.22
					Encontrado	57.12	3.49	10.31
25		13		Cl	144-146 <sup>b</sup>	Calculado	50.57	2.92
	Encontrado					50.71	3.05	9.17

<sup>a</sup>Recristalizado de metanol. <sup>b</sup>Recristalizado de ácido acético.

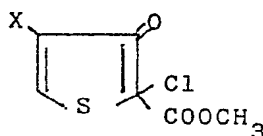
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-HIDROXI-5-(1-POLIAZOLIL)-2-METOXICARBONILTIOFENOS" de fórmula general



en la que X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y  $\text{CN}$  cualquier heterociclo poliazólico o benzopoliazólico, caracterizado porque los compuestos que tienen la fórmula general siguiente



en la que X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno se hacen reaccionar a temperatura ambiente con doble cantidad de un heterociclo poliazólico o benzopoliazólico de fórmula  $\text{H-N}$  , en presencia de disolvente, para dar lugar a los compuestos de fórmula general I.

2) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por usar 2-cloro-2-metoxycarbonil-3-oxo-2,3-dihidrotiofeno como material de partida.

3) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por usar 2,4-dicloro-2-metoxycarbonil-3-oxo-2,3-dihidrotiofeno como material de partida.

4) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por usar como heterociclo reaccionante el pirazol.

5) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por usar como heterociclo reaccionante el 1,2,4-triazol.

6) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por usar como heterociclo reaccionante el imidazol.

5 7) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por usar como heterociclo reaccionante el benzotriazol.

8) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por usar como heterociclo reaccionante el indazol.

10 9) Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por usar como heterociclo reaccionante el benzimidazol.

10) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-HI  
DROXI-5-(1-POLIAZOLIL)-2-METOXICARBONILTIOFENOS" tal y como se descri  
be en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 7  
páginas escritas por una sola cara.

15

Madrid, 30 SET. 1983